Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Rostock
Stellvertr. Direktor: Priv.-Doz. Dr. Oelkers

Untersuchungen über Morphin

(unter besonderer Berücksichtigung des Guanidin-Stoffwechsels)

Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Heinz Gesler
aus Berlin

Rostock 1934
Druck von Ernst Vetter, Rochlitz i. Sa.

Referent: Priv.-Doz. Dr. Oelkers

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Unter dem Einfluß des Morphins wird im menschlichen Organismus Lecithin abgebaut und hierbei Cholin in Freiheit gesetzt; außerdem steigt der Gehalt des Blutes an Methylguanidin an.[1]) Diese Feststellung bildete den Anlaß dazu,

1. Untersuchungen darüber anzustellen, ob unter den Wirkungen des Morphins nicht nur im Blut, sondern auch in anderen Organen, insbesondere im Gehirn und in der Leber, der Guanidinspiegel beeinflußt wird,

2. der physiologischen bzw. pharmakologischen Bedeutung des Guanidinstoffwechsels unter besonderer Berücksichtigung der Faktoren nachzugehen, von denen er reguliert wird bzw. die er beeinflußt.

Als Quellen des Guanidins kommen im Organismus in Betracht:

1. Arginin, eine in allen Eiweißkörpern enthaltene Aminosäure,

2. das im Lecithin enthaltene Cholin.[2])

Im allgemeinen werden die Guanidine im intermediären Stoffwechsel zu Kreatin (Methylguanidinessigsäure) umgewandelt, das nur unter bestimmten Bedingungen als Stoffwechselendprodukt, gewöhnlich jedoch als Kreatinin im Urin ausgeschieden wird.[3]) Alle Vorgänge, die einen gesteigerten Abbau von Körpereiweiß (Fieber, Basedow) bedingen, ferner Störungen des Zuckerstoffwechsels, bei denen der Körper Eiweiß in vermehrtem Grade abbaut, des weiteren Leberinsuffizienz und Acidose haben eine vermehrte Ausscheidung von Kreatin zur Folge, während z. B. bei Alkalose kein Kreatin ausgeschieden wird. Dementsprechend findet sich bei Myxoedem kein Kreatin im Harn, während unter Schilddrüsenmedikation die Kreatinausscheidung wieder in Gang kommt.[4]) Ferner besteht während der Schwangerschaft sowie im Wochenbett — unter anderem wohl infolge verstärkter Schilddrüsenfunktion — Kreatinurie.[5])

Der hieraus hervorgehende Einfluß der Schilddrüse auf den Guanidinstoffwechsel besteht nicht nur in einer vermehrten Entstehung von Guanidinen durch erhöhten Eiweißzerfall, son-

dern auch darin, daß die Guanidine im Organismus unter der Wirkung des Schilddrüsenhormons methyliert werden.

An Phosphorsäure gebunden besitzt das Kreatin als Phosphagen (Kreatinphosphorsäure) eine besondere Bedeutung für die Aufrechterhaltung des normalen Muskeltonus.[6]) Bei der Prüfung der Faktoren, die den Abbau bezw. die Resynthese der Kreatinphosphorsäure in den Muskeln regeln, ergab sich, daß bei Katzen, denen Epithelkörperchenhormon injiziert wird, die Muskeln mehr Kreatinphosphorsäure enthalten als bei den Tieren, denen nur Kreatin injiziert wird. Ferner zeigen parathyreoidektomierte Katzen einen anomal niedrigen Gehalt der Muskulatur an Kreatinphosphorsäure, und auch die Resynthese des Phosphagens verläuft bei parathyreoidektomierten wesentlich langsamer als bei normalen Tieren.[7]) Ferner wirkt Guanidin erregbarkeitssteigernd auf die motor. Nervenendigungen in der quergestreiften Muskulatur. Die fibrillären oder fascikulären Muskelzuckungen, welche Frösche nach Application des Giftes zeigen, sind peripher bedingt, da sie auch nach Zerstörung des Rückenmarkes oder Durchschneidung des Nerven eintreten, ebenso beim Einlegen des Froschmuskels in verdünnte Guanidinlösung. Daß die Nervenendigungen den Angriffspunkt bilden, ist auch aus dem Antagonismus zwischen Curare und Guanidin zu schließen sowie aus dem Ausbleiben der Guanidinzuckungen am nerventarteten Muskel.

Wie das Guanidin dem Natrium durch seine sehr starke Basizität nahesteht, so kann wie bei jenem die Giftwirkung des Guanidins durch Calciumchlorid vermindert werden.[8])

Nach der Untersuchung von Jordan[9]) wird das Blut durch Guanidin nicht beeinflußt. Es tritt weder Hämolyse noch eine spektroskopisch nachweisbare Veränderung ein. Blutdruckversuche mit Guanidin sind von Jordan unter Koberts Leitung angestellt worden. In Versuchen an der Katze erwiesen sich Dezigrammdosen von salzsaurem Guanidin, intravenös injiziert, als wenig wirksam auf den Blutdruck. Dieser stieg anfänglich etwas an und sank erst kurz vor dem Tode des Versuchstieres ab. Die Pulsfrequenz war z. T. vermehrt, z. T. vermindert. Es wurden während des Versuches heftige Krämpfe beobachtet sowie Vaguslähmung bald nach Injektion der ersten Guanidindosen. Der in den Blutdruckversuchen beobachtete Blutdruckanstieg dürfte auf Gefäßkontraktion zurückzuführen sein. Die Atmung einer curarisierten künstlich respirierten Katze setzt nach Rothberger[10]) bei Injektion von Dezigrammdosen spontan wieder ein. Die Atmung zeigt hierbei unregelmäßigen Charakter, da die Atembewegungen durch Zuckungen kompliziert werden. Der Einfluß, welchen wiederholte Guanidindosen auf

die Atmung ausüben, besteht meist in bedeutender Vertiefung, seltener in Frequenzabnahme.

Nach den Versuchen von Rothberger und Jordan macht sich eine herzschädigende Wirkung des Guanidins am Warmblüter erst bei großen Dosen bemerkbar. Beim Kaltblüter ist nach Bergens und Baumann die Herzaktion bei Guanidinvergiftung durchaus unbeeinflußt. Dagegen tritt nach F. Putzeys und A. Swaen [11]) bei kleinen Dosen von Guanidin zuerst eine lang andauernde Vermehrung der Herzfrequenz auf, die erst spät einer Verlangsamung Platz macht. Bei größeren, über 50 mg liegenden Dosen sinkt die Herzfrequenz immer mehr, und das Herz steht schließlich in Diastole still. [12])

Parathyreoidektomierte Hunde scheiden weiter u. a. Dimethylguanidin, Guanidin und Cholin im Harn aus. Die Anwesenheit von Cholin neben Guanidin weist unter Berücksichtigung der erwähnten Entstehungsmöglichkeit von Guanidinen aus Cholin darauf hin, daß die nach Fortfall der Funktion der Nebenschilddrüsen gebildeten Guanidine intermediär aus dem Lipoidstoffwechsel gebildet werden. Diese Anschauung wird durch den Befund gestützt, daß die Aktivität der Arginase in der Leber von normalen und parathyreopriv tetanischen Hunden keinen Unterschied zeigt. [13]) Und da ferner Zufuhr von Arginin eine starke Beschleunigung des Tumorwachstums bei tumorinfizierten Mäusen bewirkt, während die Injektion von Thyroxin das Wachstum der Tumoren hemmt [14]), des weiteren die normalerweise nach Zufuhr von Arginin auftretende vermehrte Arginaseproduktion in der Leber durch Thyroxin gehemmt wird [15]), so darf angenommen werden,

1. daß die nach Parathyreoidektomie sowie unter Thyroxinwirkung ausgeschiedenen Guanidine aus derselben Quelle stammen,

2. daß diese Quelle nicht ein vermehrter Abbau von Eiweiß ist, sondern ein solcher von Lecithin, aus dessen Bestandteil Cholin die Guanidine gebildet werden. Die Schilddrüse besitzt somit wesentlich engere Beziehungen zum Lipoidstoffwechsel, als im allgemeinen angenommen wird.

Das Auftreten von Guanidinen bei Fortfall der Nebenschilddrüsen wurde als Ursache für die Entstehung der Symptome der parathyreoipriven Tetanie angesehen [16]), zumal gewisse Stoffwechselstörungen dieses Krankheitsbildes (Hypoglykämie, Hypocalcämie, Alkalose) mit den bei experimenteller Guanidinvergiftung zu beobachtenden übereinstimmen: so soll nach Paton und Findley [17]) die Tetanie hauptsächlich auf einer Guanidinvergiftung beruhen, und in der Tat haben Burns und Sharp (1916) eine beträchtliche Vermehrung des Guanidins im

Blut und im Harn tetaniekranker Kinder und parathyreoidektomierter Hunde gefunden.[12]) Ob freilich die parathyreoiprive Tetanie tatsächlich nur eine Vergiftung des Körpers durch Guanidin darstellt, kann — wenigstens nach den hierüber vorliegenden Tierversuchen[18]) — heute noch nicht mit Sicherheit behauptet werden.

Bei allen Formen der Tetanie finden wir Hypocalcämie und Vermehrung der Phosphorsäure im Blut. Entfernung der Nebenschilddrüse hat ein Sinken des Blutkalkspiegels zur Folge, und ebenso bewirkt wiederholte Injektion von Guanidin Hypocalcämie; Vorbehandlung mit Calcium macht Guanidin unwirksam[19]), und ebenso können die Symptome der Guanidinvergiftung durch Calcium antagonistisch beeinflußt werden.[20]) Es bestehen somit einerseits enge Beziehungen zwischen Guanidin und Calcium. Andererseits ist für das Zustandekommen von Krämpfen bei der Guanidinvergiftung der Kohlehydratbestand des Organismus von ausschlaggebender Bedeutung.[21])

Sinken des Zuckerspiegels in den Körpersäften ist nicht nur ein Ausdruck dafür, daß Zucker verbrannt wird, sondern auch dafür, daß Zucker in den Zellen der Gewebe gespeichert wird. Es erhebt sich somit die Frage, wie es zu diesem vermehrten Einströmen von Zucker in die Gewebszellen kommt. Hierbei können z. B. die erwähnten Beziehungen zwischen Calcium und Guanidin eine Rolle spielen. Guanidin, das nach Fühner[20]) in chemischer und pharmakologischer Hinsicht das organische Analogon des Natrium-Jons darstellt, wirkt unter Vermehrung des Wassergehaltes der Gewebe auflockernd auf die Zellgrenzschichten, während die Wirkung des Calciums in einer Dichtung der Gewebselemente besteht. — Außerdem ist für die Permeabilität der Zellen eine Änderung der relativen Konzentration des Cholesterins von Bedeutung, die in gesetzmäßigen antagonistischen Beziehungen zur Konzentration der Neutralfette steht: Erhöhung der relativen Cholesterinkonzentration bewirkt eine Dichtung der Zellgrenzschicht, ihre Verminderung eine größere Durchlässigkeit.[22]) Zufuhr von Epithelkörperchenhormon bewirkt Hypercholesterinaemie, sein Fehlen (bzw. die hierbei auftretende Vermehrung von Guanidinen) Hypocholesterinaemie[23]), und umgekehrt hat das Fehlen des Schilddrüsenhormons Hypercholesterinaemie, Zufuhr von Thyroxin ein Sinken des Cholesterinspiegels zur Folge. Es bestehen somit enge Beziehungen antagonistischer Natur zwischen den Wirkungen, die bei Hyperparathyreoidismus bzw. Fehlen des Schilddrüsenhormons auf der einen, bei Fehlen des Nebenschilddrüsenhormons bzw. Zufuhr von Thyroxin oder Guanidin auf der anderen Seite auftreten, Wirkungen, die für den Zustand der Körperzellen im allgemeinen[24]) und für die

Permeabilität der Zellgrenzschichten im besonderen[25]) von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Unter dem Einfluß von Morphin kommt es zunächst zu einer Abnahme des Leberglykogens und Zunahme des Blutzuckers. Da Cholin und ebenso die Guanidine auf die Sekretion von Adrenalin erregend wirken, darf angenommen werden, daß diese Wirkung des Morphins auf den Zuckerstoffwechsel durch eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin hervorgerufen wird, die ihrerseits durch eine vermehrte Bildung von Cholin bezw. Methylguanidin bedingt wird.

Hierfür spricht auch der Befund, daß die normalerweise unter dem Einfluß von Morphin auftretende Hyperglykämie nach Exstirpation der Nebennieren fortfällt.

Da Guanidine in größeren Dosen Hypoglykämie verursachen, sinkt bei der chronischen Morphin-Vergiftung der Nüchternblutzucker, kann also der Zuckerstoffwechsel durch Morphin insulinartig beeinflußt werden.

Vergleicht man somit die Wirkungen des Guanidins mit den unter Morphin auftretenden Stoffwechselstörungen, so ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung, die geeignet ist, die von Keeser[1]) ausgesprochene Vermutung über das Zustandekommen der Stoffwechselwirkungen des Morphins zu stützen.

Aus dem Befund, daß nach Parathyreoidektomie Guanidine nicht mehr als ungiftige Stoffwechselendprodukte ausgeschieden werden, ergibt sich, daß Fortfall des Hormons der Nebenschilddrüsen die Ursache dafür ist, daß die im intermediären Stoffwechsel gebildeten Guanidine nicht mehr in normaler Weise umgebaut werden, und es erhebt sich die Frage, wo diese Stoffe durch das Nebenschilddrüsenhormon verarbeitet werden, — von der erwähnten Synthese des Kreatins mit Phosphorsäure abgesehen. Einen Hinweis für die Beantwortung dieser Frage gibt vielleicht der Befund, daß der Guanidingehalt des Blutes in direktem Verhältnis zum Grad einer Störung der Leberfunktion steht[26]), daß bei einem Tier, dessen Leber durch Phosphor vergiftet ist, nach Injektion von Epithelkörperchenhormon nicht, wie es normalerweise geschieht, ein Anstieg, sondern ein Absinken des Blutkalkspiegels erfolgt[27]), daß protrahierte Injektion von Guanidinen degenerative Veränderungen in der Leber hervorruft[28]), sowie daß schließlich nach Parathyreoidektomie degenerative Veränderungen in der Leber auftreten.[29]) Diese Befunde sprechen dafür, daß das Epithelkörperchenhormon seine Wirkung — wenigstens u. a. — in der Leber entfaltet, und es erhebt sich nunmehr die weitere Frage, wo der primäre Angriffspunkt des Epithelkörperchenhormons in der Leber ist.

Um diese Frage beantworten zu können, erscheint es zweckmäßig, auch auf die Beziehungen der Schilddrüse zur Leber einzugehen. Ebenso wie es die Entfernung der Nebenschilddrüsen tut, bewirkt auch der Ausfall des Schilddrüsenhormons Veränderungen an der Leber, allerdings andersartiger, entgegengesetzter Natur: Nach Parathyreoidektomie wird der Golgi-Apparat kleiner und verschwindet, die Leberzellen werden unter gleichzeitiger Veränderung ihrer Kernformen vakuolisiert, und im interstitiellen Gewebe treten reichlich polymorphkernige Leukozyten und wenig Lymphozyten auf. Bei Ausfall des Schilddrüsenhormons dagegen wird der Golgiapparat zunächst größer, die Kapillaren werden weiter und außerdem finden sich reichlich eosinophile Zellen.[29]) Des weiteren hat die Zufuhr von abnorm großen Mengen von Schilddrüsenhormon schwere Störungen des normalen Stoffwechselablaufs in der Leber als dem bedeutungsvollsten Reaktionsorgan des Thyroxins zur Folge: Die hyperthyreodisierte Leber vermag Glykogen, Fette, Wasser, Kreatin, Kreatinin usw. entweder überhaupt nicht mehr oder nur in ungenügender Weise zu speichern. In diesem Zusammenhang sei auf die ähnlichen Wirkungen des Guanidins und des Morphins hingewiesen sowie darauf, daß gewisse Wirkungen des Thyroxins durch Guanidin synergistisch beeinflußt werden können.[30]) Erwähnt seien auch die Untersuchungen von Hildebrandt.[31]) Versuche R. Hunt's über die Toxität von Morphin bei normalen und schilddrüsengefütterten Tieren ergaben eine erhöhte Giftigkeit nach Schilddrüsenfütterung. Eine Erklärung für dieses Verhalten glaubt Hunt nicht geben zu können; er stellt lediglich die Hypothese zur Diskussion, daß infolge der durch die Schilddrüsenfütterung erzeugten vermehrten Fettverbrennung vielleicht die Lipoide des Zentralnervensystems so verändert würden, daß Gifte, z. B. das Morphin, leichter eindringen könnten.

Daß im übrigen diese Stoffwechselwirkungen nicht bei allen Tierarten in gleicher Weise nach Application von Morphin auftreten, zeigten nicht nur die Versuche Keesers, sondern ergibt sich auch aus den Untersuchungen Hildebrandts[31]): Dieser Autor fand nämlich eine Reihe von Analogien des Stoffwechsels schilddrüsenloser und chronisch mit Morphin behandelter Ratten.

Zur weiteren Klärung dieser Morphinwirkungen sollen die folgenden Untersuchungen dienen, die von der am Anfang gegebenen Fragestellung ausgingen.

Die von uns zu den Versuchen benutzte Tierart (Kaninchen) ist zwar nur wenig empfindlich gegenüber dem Morphin, aber bei genügend hoher Dosierung treten auch bei dieser Tierart die charakteristischen Morphinwirkungen auf, so daß auch

bei ihnen mit den erwähnten Stoffwechselwirkungen des Morphins gerechnet werden darf.

Da es nicht möglich ist, einem Kaninchen 10—15 ccm Blut, 4—6 g Leber und 2—3 g Gehirn zu entnehmen und es dann nach Injektion von Morphin noch ¾ bis 5/4 Stunden weiter leben zu lassen (in Narkose), um dann eine zweite Entnahme gleich großer Blut- und Gewebsmengen auszuführen, wurden zu jedem Versuch zwei möglichst gleichartige, seit 24 Stunden nüchterne Kaninchen verwendet, von denen das eine sofort getötet wurde, während das zweite Morphin erhielt und nach ¾ bzw. 5/4 Stunden getötet wurde.

Zur Injektion wurde eine 3,5proz. Lösung von Morphinum hydrochloricum verwendet, die subcutan unter die Bauchhaut gespritzt wurde; für den letzten Versuch fand eine 2proz. Genomorphinlösung Verwendung, wie sie von dem Laboratorium Amido, A. Beaugonin, Paris, nach Polonowski und Nitzberg hergestellt wird; sie enthält in 10 ccm 0,2 g Genomorphin (Aminoxyd des Morphins), 0,133 g Chinasäure, 1 ccm 95% Alkohol, 1 ccm Glycerin. purum und Aqua dest.

Zur Bestimmung des Methylguanidins wurde die Methode von Pfiffner und Myers [32]) verwendet und unseren Zwecken angepaßt. Da die genannten Autoren die von ihnen ausgearbeitete Methodik nur zur Bestimmung des Guanidins im Blut verwendeten, bestand unsere Aufgabe darin, zunächst eine geeignete Enteiweißmethode zu finden, da die Enteiweißung nach Folin-Wu für Organe, wie Leber und Gehirn, nicht brauchbar ist. Das zum Enteiweißen gebrauchte Reagens durfte keine Farbveränderung des zur kolorimetrischen Bestimmung des Guanidins benutzten Farbreagenzes verursachen, wie es z. B. die Trichloressigsäure tut. Am geeignetsten erwies sich die von Rona und Michaelis [33]) angegebene Art der Enteiweißung, die in einer Fällung durch kolloidales Eisenhydroxyd besteht.

Somit gestaltete sich der Verlauf eines Versuches wie folgt: Nachdem das Kaninchen getötet worden war, wurden dem Tier sofort Blut, Leber und Gehirn entnommen.

5 ccm Blut wurden in einem 50-ccm-Erlenmeyerkolben mit 14 ccm Aqua dest. gemischt — bei allen Versuchen wurden 1 oder 2 Parallelen angesetzt — und dann vorsichtig erhitzt (bis zum Beginn des Siedens); der heißen Flüssigkeit wurden sofort langsam und tropfenweise 4 ccm 5proz. Liquor ferri oxydati dialysati Merck und dann 1 ccm gesättigte Kaliumsulfatlösung zugesetzt. Bei der darauf folgenden Filtration wurde eine Flüssigkeit erhalten, von der ¼ des Ausgangsvolumens (= 6 ccm) in einem Becherglas auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft wurde. Der hierbei erhaltene Rück-

stand wurde mit etwa 25 ccm 96proz. Aethylalkohol übergossen, mit einem Glasstab gut verrieben und filtriert. Das Filtrat wurde wiederum auf dem Wasserbade eingedampft. Der jetzt erhaltene Rückstand wurde zur kolorimetrischen Bestimmung des Methylguanidins verwendet.

Von der Leber wurden 2 g abgewogen, in einem Mörser unter Zusatz von 10 ccm Aqua dest. mit geglühtem Glassand möglichst fein verrieben und in einen 50 ccm Erlenmeyerkölbchen quantitativ übergespült; mit 4,5 ccm Aqua dest. wurde die Reibschale nachgespült und hierauf wie beim Blut verfahren, wobei 3,5 ccm kolloidales Eisenhydroxyd zur Fällung des Eiweißes notwendig waren. Von dem wasserklaren Filtrat wurde ⅓ des Ausgangsvolumens (= 7 ccm) zur weiteren Verarbeitung verwendet.

Von dem Gehirn wurde 1 g grundsätzlich so behandelt, wie es eben für die Leber beschrieben wurde. Zum Nachspülen der Reibschale dienten 7 ccm Aqua dest., vom kolloidalen Eisenhydroxyd waren 2 ccm erforderlich. Von dem Filtrat wurde ½ des Ausgangsvolumens (= 10,5 ccm) verwendet.

Die kolorimetrische Bestimmung des Methylguanidins erfolgte in der Weise, daß die nach Zusatz des Reagens zu dem zu untersuchenden, in 4 ccm Wasser aufgenommenen Verdampfungsrückstand sich ergebende Färbung mit der einer Methylguanidinhydrochloridlösung mit bekannter Methylguanidinmenge verglichen wurde.

Das Reagens besteht aus 1 Teil 10% Natriumnitroprussidlösung, 1 Teil 10% Natronlauge, 1 Teil 10% Ferricyankalilösung und 4 Teilen Aqua dest. und wurde zu jedem Versuch kurz vor dem Kolorimetrieren frisch angesetzt, da es nur einige Stunden haltbar ist.

1 ccm Reagenslösung + 4 ccm Methylguanidinlösung (0,02 mg, 0,04 mg und 0,05 mg Methylguanidin in 4 ccm Aqua dest.) bildeten die Vergleichslösung für die zu untersuchenden Ansätze, die ebenfalls 1 ccm Reagens enthielten. Eine bei letzteren manchmal entstehende Trübung wurde vor dem Filtrieren durch Zusatz von einer Spur Bariumcarbonat beseitigt. Zum Farbvergleich diente das Leitz'sche Kolorimeter nach Bürker.

Die Ergebnisse der Versuche seien zunächst der Übersichtlichkeit wegen in Tabellen zusammengefaßt und dann kurz besprochen.

Methylguanidin in mg %

Kaninchen	Blut	Leber	Gehirn
I. (normal)	0,380 0,361	0,852 0,861	3,36 3,28
II. 45 Min. nach Inj. von 233 mg Morph. pro kg Körpergewicht	0,268 0,278	0,651 0,663	3,28 3,33
III. (normal)	0,375 0,384	0,872 0,815	2,83 2,75
IV. 45 Min. nach Inj. von 260 mg Morph. pro kg Körpergewicht	0,294 0,301	0,647 0,675	3,73 3,62
V. (normal)	0,365 0,376	0,831 0,823	3,22 3,09
VI. 75 Min. nach Inj. von 249 mg Morph. pro kg (Schlaf)	0,336 0,341	0,798 0,789	3,52 3,47
VII. (normal)	0,333 0,332	0,862 0,852	3,17 3,09
VIII. 45 Min. nach Inj. von 286 mg/kg Genomorphin (krampfartige Starre des Körpers)	0,296 0,312	0,781 0,765	3,38 3,41
IX. 20 Min. nach Inj. von 195 mg/kg Morph. (tiefer Schlaf)	0,615 0,596	0,891 0,883	3,21 3,05
X. 20 Min. nach Inj. von 204 mg/kg Morph. (tiefer Schlaf)	0,588 0,603	0,876 0,865	3,36 3,45

Es wurden in der vorstehenden Tabelle nur die Werte von zwei Parallelbestimmungen angegeben, da der dritte Parallelansatz in den untersuchten Fällen innerhalb der angegebenen Grenzen lag.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, zeigen fast alle Werte der normalen Tiere gute Übereinstimmung. Eine Ausnahme machen nur Nr. VII bzgl. des Blutguanidins (0,333 mg%) und Nr. III bzgl. des Gehirnguanidingehalts. Sonst liegen die Werte für das Blut bei den normalen Tieren zwischen 0,361 und 0,384 mg%, die Werte für die Leber zwischen 0,815 und 0,872 mg% und für das Gehirn zwischen 3,09 und 3,36 mg%; bemerkenswert ist der hohe Gehalt des Gehirns an Methylguanidin.

Was nun die Tiere anbetrifft, die das Morphin bzw. Genomorphin erhalten hatten, so zeigt sich nach 20 Minuten im Blut eine deutliche Vermehrung, die vielleicht durch eine erhöhte Lecithinspaltung hervorgerufen sein könnte. Nach 45 Min. bezw. 75 Min. zeigt sich im Blut stets eine mehr oder weniger starke Verminderung, ebenfalls bei der Leber, während beim Gehirn außer im ersten Versuch eine Vermehrung zu erkennen ist; dies dürfte vielleicht auf eine Anreicherung aus dem vorher erhöhten Blutguanidingehalt zu deuten sein.

Dieses Verhalten sei noch in der folgenden Tabelle dargestellt:

Gehalt an Methylguanidin nach Morphin- bzw. Genomorphin-Injektion

nach:	20 Min.	20 Min.	45 Min.	45 Min.	45 Min.	75 Min.
Injiziert (mg/kg)	204 Mo.	195 Mo.	233 Mo.	260 Mo.	286 G. Mo.	249 Mo.
Blut	stark vermehrt	stark vermehrt	stark vermindert	stark vermindert	etwas vermindert	etwas vermindert
Leber	unverändert	unverändert	stark vermindert	stark vermindert	deutlich vermindert	etwas vermindert
Gehirn	unverändert	unverändert	unverändert	stark vermehrt	etwas vermehrt	etwas vermehrt

Zusammenfassung

1. Es wurde die Einwirkung von subcutanen Injektionen von Morphin. hydrochloric. und Genomorphinlösung auf den Guanidingehalt von Blut, Leber und Gehirn bei Kaninchen, die 24 Stunden nüchtern waren, untersucht.

2. Der Methylguanidingehalt des Blutes war unter den geschilderten Versuchsbedingungen gegenüber dem des Kontrolltieres zunächst vermehrt, dann mehr oder weniger stark vermindert.

3. In der Leber trat nach 45 und 75 Min. eine starke oder zum mindesten deutlich wahrnehmbare Verminderung des Methylguanidins ein.

4. Im Gehirn war das Methylguanidin nach 45 und 75 Min. einmal nicht verändert, sonst stets vermehrt.

5. Beim Kaninchen wird also der Methylguanidingehalt in Blut, Leber und Gehirn unter dem Einfluß von Morphin verändert. Genomorphin verhält sich in stoffwechselphysiologischer Hinsicht ebenso wie Morphin.

Zum Schluß möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. Keeser für die Überlassung des Themas und ihm sowie Herrn Dr. Rintelen für die Unterstützung bei der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis

1. E. Keeser, Arch. f. exp. Pathol. **171**, 311. 1933.
2. O. Rieß er, Zschr. f. physiol. Chem. **86**, 415. 1913; **90**, 221. 1914.
   Abderhalden u. Mitarb., ebenda **164**, 280. 1927; **170**, 212. 1927.
3. M. Guggenheim, Die biogenen Amine, J. Springer, Berlin. 1920. S. 152.
4. I. Abelin, Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. V. 3 B, S. 303.
5. K. W. Schultze, Zeitschr. f. Geburtsh. **103**, 67. 1932.
6. E. Frank, R. Stern u. M. Nothmann, Zschr. f. exp. Medizin **24**, 341. 1921.
   A. Palladin u. D. Ferdmann, Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. V. 5 A, S. 905.
7. M. Brown u. C. G. Imvic, Journ. of physiol. **75**, 366. 1932.
8. H. H. Meyer u. R. Gottlieb, Exper. Pharmakologie 1933, S. 40.
9. A. Jordan, Koberts Arbeiten des pharmakolog. Institutes zu Dorpat **11—12**, 253 (1895).
10. J. Rothberger, Arch. f. d. ges. Physiol. **92**, 398 (1902).
11. F. Putzeys u. A. Swaen, Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 597 (1876).
12. H. Führer, Handbuch der experimentellen Pharmakologie 1923 S. 691 ff.
13. A. v. Beznak u. K. Szeöke, Biochem. Zschr. **239**, 159. 1931.
14. E. Gibroy, Biochem. Journ. **24**, 589, 1181. 1931; **25**, 414. 1931.
15. S. Edlbacher u. B. Schuler, Zschr. f. physiol. Chem. **206**, 78. 1932.
16. C. Jacobsen, Ergebn. d. Physiol. **23**, 180. 1924.
17. N. Paton u. Findley, Quarterl. Journ. exp. Physiol. **10** (1916).
18. R. Klinger, Arch. exp. Pathol. u. Pharm. **90**, 140 (1921).
19. H. Handovsky, Pharmakologie in ihren modernen Problemstellungen. Verlag Th. Steinkopf. 1931.
20. H. Führer, Handb. d. exp. Pharmakol. I., 684. — L. Brackmann, Ergebn. d. Physiol. **25**, 726. 1926.
21. P. Junkersdorf u. K. Weinand, Arch. f. exp. Pathol. **165**, 462. 1932.
22. A. Partos u. A. Herzog, Zschr. f. exp. Medizin **84**, 374. 1932.
23. M. Ortolani, Boll. soc. ital. biol. sper. **7**, 184. 1932.
24. R. Degkwitz, Ergebn. d. Physiol. **32**, 821. 1931. — Vgl. auch B. Hluchovsky u. B. Sekla, Protoplasma **18**, 130. 1933.
25. E. Wertheimer, Kolloid-Zschr. **61**, 181. 1932.
26. S. Arakawa, Jap. journ. of med. sciences IV, Vol. VII Nr. 1, Proceed. S. 28.
27. J. J. Nitzescu, Cpt. rend. soc. biol. Paris **110**, 1141. 1932.
28. P. Titus, F. C. Messer u. R. H. Mc. Clellan, Americ. journ. obstetr. **24**, 667. 1932.
29. M. Ikeda, cit. nach Ber. Biol. **24**, 655. 1933.
30. H. Eufinger u. J. Gottlieb, Kli. Wo. 1933. S. 1397. — Vgl. auch M. Saegesser, Kl. Wo. 1933. S. 672.
31. H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. **92**, 68. 1922.
32. J. J. Pfiffner u. V. C. Myers, Proc. soc. exp. Biol. a. Med. **23**, 830. 1926.
33. Rona, P. u. L. Michaelis, Biochem. Z. **5**, 365. 1907; **7**, 329; **8**, 356. 1908.

Lebenslauf

Geboren wurde ich, Heinz Gesler, am 28. 8. 1902 zu Berlin als Sohn des inzwischen verstorbenen Kaufmanns Richard Gesler. Im September 1921 bestand ich an dem Realgymnasium zu Berlin-Lichterfelde meine Reifeprüfung. Während der Inflation der Jahre 1921/23 war ich nur zeitweilig als Jurist an der Universität Berlin immatrikuliert und als Werkstudent in zahlreichen kaufmännischen Betrieben tätig. In der Zeit von 1924/25 machte ich eine Ausbildung als Bankbeamter an der Deutschen Bank, Berlin, durch. Im W. S. 25/26 nahm ich das jur. Vollstudium auf, das ich auf Grund politischer Vergehen in Bezug auf das Republikschutzgesetz v. 23 am Ende des S. S. 1929 aufgeben mußte. Ab W. S. 1929/30 studierte ich in Rostock Zahnmedizin und bestand am 12. 8. 31 mit „gut" mein Physikum. Die vier klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls in Rostock und bestand am 29. 11. 1933 meine zahnärztliche Staatsprüfung mit dem Prädikat „sehr gut".